Lane Medical Library
193

Aus der Universitätsklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Halle an der Saale
Direktor: Professor Dr. Grouven

Erfahrungen mit dem Pallidaantigen nach Gaehtgens bei der Serodiagnose der Lues

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Herbert Krauß,
Torgau

Halle-Saale 1935

Aus der Universitätsklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Halle an der Saale
Direktor: Professor Dr. Grouven

Erfahrungen mit dem Pallidaantigen nach Gaehtgens bei der Serodiagnose der Lues

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Herbert Krauß,
Torgau

Halle-Saale 1935

Berichterstatter: Dozent Dr. habil. Grüneberg
Mitberichterstatter: Professor Dr. Grouven
Tag der Promotion: 26. Juni 1935

In dem Bestreben, eine spezifische Komplementbindungsreaktion für die Syphilis zu schaffen, glaubten Wassermann, Neisser und Bruck in den Organauszügen kongenital-syphilitischer Foeten den geeignetsten Extrakt gefunden zu haben, der die Substanzen der Spirochaeta pallida enthielt. Es lag nahe, daß man nach gelungener Reinzüchtung der Spirochaeta pallida, trotz der mit Organextrakten inzwischen gesammelten günstigen Erfahrungen, darauf zurückgriff, den Syphiserreger selbst als Antigen bei der Wassermannschen Reaktion zu verwenden.

Mühlens (1) und Hoffmann (2) haben als erste Versuche in dieser Richtung durchgeführt. Sie untersuchten 200 menschliche Seren mit einem aus eigenen Kulturen hergestellten wäßrigen Auszuge aus Spirochaetae pallidae. Der Vergleich mit syphilitischen Organextrakten ergab bei den eindeutig positiv oder negativ reagierenden Seren völlige Übereinstimmung der Ergebnisse. Später unternahm Nakano (3) mit verschiedenen Pallidaextrakten Komplementbindungsversuche an pallidaimmunisierten Kaninchen. Wegen der beim Kaninchen häufig auftretenden unspezifischen Ausfälle und der leicht zu erzeugenden, oft polyvalenten Antikörperbildung kommt diesen Untersuchungen zwar für die menschliche Luesdiagnose nur geringe Bedeutung zu. Es ergaben sich aber bemerkenswerte Unterschiede in der Wirksamkeit der sechs von ihm benutzten Präparate. Die wäßrigen Spirochätenauszüge versagten völlig, während die alkoholischen zwar scharf anzeigten, aber reichlich unspezifische Ausschläge gaben. Mit Abstand die besten Ergebnisse erzielten die Spirochätenreinkulturen auf Pferdeserum. Bei 10 Immunseren trat kein Versager, bei 20 Normalseren kein positiver Ausfall auf. Die Untersuchung an 29 menschlichen Luesseren ergab nur in zwei Fällen Abweichungen von den Resultaten der kongenitalluetischen Organextrakte.

Kolmer, Williams und Laubaugh (4) erzielten mit wäßrigem Spirochätenantigen nur in 50% der nach der Wassermannschen Reaktion positiven Luesseren Komplementbindung.

Es erscheint nach diesen widersprechenden Ergebnissen merkwürdig, daß die aus praktischen wie theoretischen Gründen sehr wünschenswerte Klärung der Pallidaantigen-Frage nicht häufiger versucht wurde. In den letzten 10 Jahren beschäftigten sich mit dem Pallidaantigen Hinkle-

mann (5), F. Klopstock (6), Hecht (7), Kroó und Schulze (8). F. Klopstock fand in einigen Fällen alkoholisches Pallidaantigen den üblichen Wassermannextrakten überlegen. Er wies experimentell nach, daß alkoholische Spirochätenauszüge Antikörperbildung nicht nur gegen das Pallidaantigen, sondern auch gegen Organextrakte veranlassen. Klopstock zieht hieraus den Schluß, daß Organ- und Spirochätenlipoide einander nahestehen müssen. Hecht berichtete Günstiges über den Klopstockschen Spirochätenextrakt. Gaehtgens fand ihn ebenfalls zuverlässig, jedoch den Wassermannextrakten nicht überlegen. Dagegen erhielt Kroó bei der Verwendung alkoholischen Pallidaantigens nur in der Hälfte der mit Organextrakten reagierenden Fälle Komplementbindung. Bei quantitativer Auswertung zeigten sich teils bei Pallida-, teils bei Wassermannextrakten stärkere Ausfälle. Man muß annehmen, daß das Auseinandergehen der einzelnen Untersuchungsergebnisse in der Verschiedenheit der Extrakte, in ihrer Dichte sowohl wie der Art der verwendeten Kulturen begründet liegt.

1928 nahm Gaethgens (9, 10, 11, 12) die Untersuchungen über wäßriges Pallidaantigen auf breiter Grundlage auf. Als bestes der von ihm geprüften Präparate erwies sich eine gewaschene Spirochätenreinkultur, die in 0,85% Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mit 0,3% Karbol versetzt wurde. Die Extrakte wurden in Zusammenarbeit mit dem Sächsischen Serumwerk hergestellt (Spirochätenstamm von Reiter) und sind dort erhältlich.

Die nicht ausgewaschene Pallidakultur, sowie die karbolfreien Präparate versagten bei fast sämtlichen Untersuchungen. Gaehtgens faßt seine Untersuchungen folgendermaßen zusammen: „Die Wirksamkeit des Antigens ist an die gleichzeitige Anwesenheit von Karbol und hinreichenden Spirochätenmengen gebunden. Die Reaktion tritt nicht mit der Pallidaflüssigkeit ein, ihr Zustandekommen ist vielmehr an die Gegenwart der Spirochätenkörper gebunden. Untersuchungen an menschlichen Luesseren und an Seren vorbehandelter Tiere zeigten, daß die Pallidareaktion spezifisch ist. Die Vorbehandlung von Kaninchen und Meerschweinchen mit der karbolisierten Pallidasuspension führte zur reichlichen Entstehung von Antikörpern, die sich in spezifischer Weise gegen das Pallidaantigen richteten und auf heterologe Antigene nur in den stärksten Serumkonzentrationen gelegentlich übergriffen. Die W.R. und die Pallidareaktion sind wahrscheinlich als verschiedene Vorgänge aufzufassen, die im infizierten Organismus bis zu einem gewissen Grade selbständig nebeneinander hergehen."

Die Frage, ob die Wirkung des Antigens nicht lediglich eine Karbolwirkung sei, konnte verneint werden, da Komplementbindungsversuche mit karbolversetzten leeren Nährböden sowie Kochsalzlösungen erfolglos waren. Auch karbolisierte Aufschwemmungen von Coli- und Typhus-

bazillen, Hefe und Spirochaeta dentium wurden geprüft. Sie gaben einige Male schwache Ausschläge, und zwar bei Luesseren nicht häufiger als bei den Seren anderweitig Erkrankter.

Die Wirkungsweise des Phenols ist noch nicht ganz geklärt. Offenbar greift es auf verschiedene Weise an. Nach den Untersuchungen von Sachs und Solazzo (15) ist anzunehmen, daß das eigene Antigen (Hapten) des syphilitischen Serums aus seiner „maskierten" Form in einen Zustand größerer Reaktionsbereitschaft übergeführt wird, andrerseits scheinen aber auch die reagierenden Stoffe des Pallidaextraktes bindungsbereiter gemacht zu werden.

Nach Gaehtgens ist die verstärkende Wirkung der Karbolsäure „wohl vor allem auf die schwach saure Natur des Phenols zurückzuführen, das auf das Serum im Sinne einer Dispersitätsvergröberung wirkt".

Aus den Untersuchungen verschiedener Autoren (Dreyfuß [13], Signorelli [14], Sachs und Solazzo [15], Solazzo [16]) ergibt sich, daß mit der Verstärkung der Extraktwirkung durch Phenol ein gehäuftes unspezifisches Übergreifen der Reaktion und vermehrte Neigung zu Eigenhemmungen einhergeht. Diese von Gaehtgens auch beim Pallidaextrakt beobachteten Erscheinungen ließen sich auf ein sehr geringes Maß herabdrücken, als er anstelle des zuerst benutzten 0,5% Karbolzusatzes nur 0,3% hinzufügte. Die anfangs über das Maß einer zuverlässigen Luesreaktion hinausgehenden unspezifischen Ergebnisse ließen sich auf 1,2% der untersuchten nichtluetischen Seren vermindern. Bei derselben Untersuchungsgruppe ergaben die drei Herzextrakte der W.R. 0,7, 2,3, 1,5, die S.G.R. 2,6, die D.M. 1,3 % unspezifische Anschläge.

Sehr aufschlußreich sind die von Gaehtgens angestellten Untersuchungen zum Nachweis der Spezifität des Pallidaantigens. Nach Auswertung der Seren mit den in Frage kommenden Antigenen immunisierte Gaehtgens Meerschweinchen und Kaninchen mit karbolhaltigem Pallidaantigen. Er fand in Übereinstimmung mit Nakano (3), Kolmer, Williams, Laubaugh (4), Kroó und O. Schulze (8) u. a. Entstehung reichlicher Antikörper. Es fiel dabei auf, daß die Seren pallidabehandelter Tiere stärkere Neigung zeigten, mit andersgearteten Antigenen Bindung einzugehen (Coli, Typhus, Spiroch. dentium) als diejenigen luesinfizierter Kaninchen. Erstere gaben auch gegenüber den luetischen Tieren nur schwache Reaktionen mit Cholesterin-Herzextrakten. Die aus diesen Beobachtungen geschöpfte Vermutung, daß es sich bei der Pallidareaktion (P.R.) und bei der W.R. um zwei verschiedene, nebeneinander hergehende Vorgänge handele, gewann außerordentlich an Wahrscheinlichkeit durch die Feststellung ungleicher Wärmebeständigkeit der bei der W.R. und P.R. wirksamen Stoffe. Gaehtgens und andere Autoren fanden, daß durch Erhitzen auf 63 Grad Luessera ihre Bindungsfähigkeit gegenüber alkoholischen Wassermannextrakten meist

verloren, während die Reaktionsfähigkeit mit dem Pallidaantigen mehr oder minder erhalten blieb. Sehr beweisend für die Verschiedenartigkeit der Reagine ist schließlich die Tatsache, daß es sich als möglich erwies, die Wassermann- und Pallidareagine eines Serums getrennt zu binden. Es gelang nämlich, die Pallida-Antikörper positiv anzeigender Seren durch Spirochaetae pallidae abzusättigen. Die Seren reagierten darauf nach der P.R. negativ, während das Komplementbindungsvermögen mit Organextrakten erhalten blieb. Die zur Absättigung benutzten, abgeschleuderten Spirochäten hatten ihrerseits die Fähigkeit gewonnen, Komplement zu binden. Umgekehrt konnte Gaehtgens zeigen, daß es möglich war, durch Versetzen mit feingepulverter Lueslebersubstanz die Wassermann-Reagine aus dem Serum herauszunehmen, ohne die P.R. wesentlich zu stören. Da diese Versuche nicht in allen Fällen gelangen, nimmt Gaehtgens an, daß es Stoffe gibt, die der W.R. und P.R. gemeinsam sind, denen eine entscheidende Bedeutung jedoch nicht zukommt. Als Hauptträger der Antigenfunktion bei der P.R. sind vielmehr andere Stoffe anzunehmen, die vielleicht den Eiweißkörpern der Spirochaeta pallida angehören.

Diese Annahme würde eine gute Erklärung für das oft starke Auseinandergehen der W.R. und P.R. geben. Die Ursache dafür würde dann nicht so sehr in einer verschieden starken Empfindlichkeit der beiden Reaktionen, wie in einer unterschiedlichen Reaginbildung der einen oder anderen Art zu suchen sein.

Die bisher unternommenen Versuche, die P.R. auf ihre klinische Verwendbarkeit zu prüfen, ergaben durchweg günstige Ergebnisse (Gaehtgens und Otto [9], Marquardt [19], Schlesmann [20], Heinemann [21], Vohwinkel [22], Grüneberg [23]). Übereinstimmend geht aus diesen Mitteilungen hervor, daß die P.R. der W.R. an Schärfe überlegen ist, den Flockungsreaktionen nahekommt, ohne daß die unspezifische Quote über das bei einer biologischen Methode unvermeidbare Maß hinausginge. Gaehtgens konnte bei sicheren Luesfällen die positiven Ergebnisse mit der Komplementbindungsmethode von 51% (W.R.) auf 67% (P.R.) steigern. Die Zahl der unspezifischen Reaktionen betrug 0,5 und 0,85%. Nur nach der P.R. reagierten unspezifisch: 3 Seren von Retroplacentarblut, 3 von Gonorrhoikern, 2 von Tuberkulösen, 2 von Rheumakranken und je 1 bei Puerperium, extrauteriner Schwangerschaft, Krätze, Ulcus ventriculi, Nephritis, Drüsenschwellung, Potatorium, Lungenerkrankung. Bei diesen Reaktionen handelte es sich also zum Teil um Fälle mit erhöhter Labilität des Serums, bei denen auch die W.R. gelegentlich positiven Ausschlag gibt. Sehr interessant sind die Untersuchungen an 21 Seren von luesfreien Gonorrhoekranken mit Impfmalaria. In 19 Fällen fiel dabei die P.R. negativ aus, während die W.R. nur in 4 Fällen vollkommene Hämolyse zeigte.

Die P.R. erwies sich dabei sogar den Flockungsreaktionen (S.G.R. und D.M.) überlegen, die beide 15mal positiv anzeigten. Diesen Befunden ganz entsprechend sind die Beobachtungen Nagells. Bei seinen Untersuchungen über den Malariafehler der W.R. fand er in der Pallidaaufschwemmung des Sächsischen Serumwerkes das einzige Antigen, durch das es mit einiger Sicherheit gelang, die unspezifischen Ausfälle der Komplementbindungsmethode bei der Malaria auszuschalten. Mit alkoholischen Spirochätenauszügen und mit Luetin (Behringwerke) konnte er keine Verbesserung der Wassermannergebnisse erzielen. Nagell fand bei Untersuchung im Dunkelfeld deutliche Formunterschiede zwischen den Spirochäten im Luetin, das ebenfalls eine Pallidaaufschwemmung in karbolhaltiger Lösung darstellt, und im Gaehtgensschen Antigen. Er sucht jedoch die Ursache der verschiedenen Wirksamkeit der beiden Präparate im Gehalt an Nährbodenbestandteilen, die er im Luetin, nicht aber im Antigen der Sächsischen Serumwerke fand. Nicht ganz so günstig wie bei der Impfmalaria schneidet die P.R. bei autochthoner Malaria ab. Nach Heinemann reagierten von 53 wahrscheinlich luesgesunden Malaria-Patienten 8 pallida-positiv. Die P.R. gibt jedoch auch hier nicht mehr unspezifische Ergebnisse als die W.R., was bei ihrer größeren Schärfe zweifellos einen Gewinn darstellt.

Von den übrigen Beobachtungen abweichende Erfahrungen machten nur Hoeltzer und Ssuschkowa (24), denen alkoholischer Pallidaextrakt einer Karbol Kochsalzaufschwemmung überlegen zu sein schien. Sie fanden auch, im Gegensatz zu Gaethgens, raschen und starken Wirkungsabfall bei längerer Aufbewahrung des Extraktes. Die Ursache für diese Erscheinungen — die Überlegenheit der Alkoholausszüge ist inzwischen von Hoeltzer widerrufen worden — liegt sicher in einer andersartigen Beschaffenheit des verwendeten Antigens begründet. Es wurden eigene Kulturen „Stamm Kasan 2" für die Extraktgewinnung benutzt.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 3720 Seren bei verschiedenen Erkrankungen. Die Einzelheiten des Krankheitsbefundes und -verlaufs konnten, mit ganz wenigen Ausnahmen, eingehend geprüft werden.

Die Technik unserer Untersuchungen entspricht der von Gaehtgens gegebenen Vorschrift; allerdings benutzten wir, wie bei der Wassermannschen Reaktion, den Amboceptor nur in dreifacher Titerdosis. Die Einzelheiten der Reaktionsanordnung entsprechen der von Poehlmann für die W.R. angegebenen Methodik.

Bei der Prüfung von 1380 Luesseren zeigte sich die P.R. der W.R. in allen Krankheitsphasen an Schärfe überlegen (s. Tafel 1). Die P.R. zeigte in 84% der Fälle positiv an, während die W.R. 57,7% positive Ausschläge lieferte. Die größten Gewinne lagen dabei im ersten und

zweiten Stadium der Syphilis und vor allem bei der Lues latens. Während bei der Lues 1 bzw. 1/2 39,9% der Seren wassermannpositiv waren, erzielte die P.R. mit 69,5% positiven Ausschlägen ihr gegenüber eine Verbesserung um 29,6%. Beim zweiten Stadium der Syphilis führte die Verwendung des Pallidaantigens zur Mehrerfassung von 29,4%, beim dritten Stadium von 14,8% Fällen.

Die Spanne zwischen den nach der W.R. und den nach der P.R. positiv reagierenden Lues-Fällen beträgt 26,3%.

Tafel 1.

W. R. und P. R. bei sicherer Lues.

	W. R. + P. R. +	W. R. — P. R. —	W. R. + P. R. —	W. R. — P. R. +	Gesamtzahl
Lues 1 bzw. 1/2	90 = 39 %	70 = 30,5%	2 = 0,9%	70 = 30,5%	232
Lues 2	148 = 62,3%	20 = 8,3%	0	71 = 29,4%	239
Lues 3	132 = 78,1%	10 = 5,9%	1 = 0,6%	26 = 15,4%	169
Lues latens	291 = 50 %	98 = 16,8%	3 = 0,5%	190 = 32,7%	582
Metalues	20 = 58,8%	2 = 5,9%	2 = 5,9%	10 = 29,3%	34
Lues cong.	91 = 85,7%	5 = 4,8%	1 = 1 %	9 = 8,5%	106
Ohne nähere Angaben eingesandte Lues-Seren	15	1	1	1	18
Gesamtzahl:	787 = 57 %	206 = 15 %	10 = 0,7%	377 = 27 %	

Die von Marquardt (19) bei seinem allerdings kleineren Material von 17 Fällen beobachtete geringe Unterlegenheit des Pallidaantigens bei Lues congenita konnten wir nicht bestätigen. Immerhin erwies sich bei dieser Syphilisform das spezifische Antigen den Organextrakten am wenigsten überlegen, indem es nur 7,5% mehr Ausschläge gab als letztere.

Die Beobachtung, daß im dritten Stadium der Lues die Spanne zwischen der W.R. und der P.R. geringer ist als in den früheren Krankheitsphasen, läßt sich gut in Einklang bringen mit dem geweblichen Krankheitsgeschehen. Es ist bekannt, daß infolge der Gewebsumstimmung im tertiärluetischen Stadium ganz geringe Spirochätenmengen genügen, um erhebliche entzündliche Gewebswucherungen und reichlichen Zellzerfall zu erzeugen. Es ist demnach durchaus zu erwarten, daß bei tertiärer Lues verhältnismäßig mehr Reagine gegen Organlipoide als gegen Spirochätenbestandteile gebildet werden.

Tafel 2.

Quantitative Reaktionsunterschiede bei wassermann- und pallidapositiven Seren.

	W. R. schwach pos. (±u.+) P. R. deutl. oder st. pos.	P. R. schwach pos. (±u.+) W. R. deutl. oder st. pos.
Lues 1	63	5
Lues 2	63	5
Lues 3	25	9
Lues lat.	217	23
Metalues	12	0
Lues cong.	16	4
Lues ohne nähere Angaben	6	4
Gesamtzahl:	420	52

Im Sinne einer Verfeinerung der Komplementbindungsmethode durch den Pallidaextrakt sprechen auch die quantitativen Reaktionsunterschiede der nach der W.R. und P.R. positiv reagierenden Seren. Bei der Aufstellung „Tafel 2" wurden ausnahmsweise auch die „fast komplette" Hämolyse (+) zeigenden Seren mit berücksichtigt. Die P.R. erwies sich in allen Stadien der Syphilis durch die Zahl der stärkeren Reaktionsausschläge der W.R. überlegen. Im Durchschnitt ist die Zahl der stärker pallidapositiven Fälle achtmal so groß wie die der stärker wassermannpositiven.

Ein noch objektiveres Bild über die quantitativen Reaktionsunterschiede geben einige wahllos herausgegriffene Titerbestimmungen an stark positiven Seren:

1. Lues latens: W.R. 1/1 bis 1/40 = 0, 1/80 = fast komplette, 1/160 = komplette Hämolyse.
   P.R. 1/1 bis 1/160 = 0, 1/320 = Spur, 1/640 = wenig, 1/1280 = fast kompl., 1/2560 = kompl. Hämolyse.
2. Lues latens: W.R. 1/1 bis 1/40 = 0, 1/80 = Spur, 1/160 = fast kompl., 1/320 = kompl. Hämolyse.
   P.R. 1/1 bis 1/160 = 0, 1/320 = Spur, 1/640 = wenig, 1/1280 = starke, 1/2560 = kompl. Hämolyse.
3. Lues latens: W.R. 1/1 bis 1/5 = 0, 1/10 = Spur, 1/20 = fast kompl., 1/40 = komplette Hämolyse.
   P.R. 1/1 bis 1/10 = 0, 1/20 = Spur, 1/40 = starke, 1/80 = fast kompl., 1/160 = kompl. Hämolyse.

1. Lues III: W.R. 1/1 bis 1/10 = 0, 1/20 = mäßige, 1/40 = komplette Hämolyse.
P.R. 1/1 bis 1/10 = 0, 1/20 = wenig, 1/40 = mäßige 1/80 = komplette Hämolyse.

Bei 1. und 2. handelt es sich um frühlatente Fälle, bei 3. um einen Fall von Spätlatens während der Behandlung. 4. ist eine bisher unbehandelte tertiäre Syphilis. Auch bei den Titerbestimmungen fällt also das stärkere Reagieren der frühen Luesstadien auf.

Marquardt fand, daß die P.R. der Meinickeschen Klärungsreaktion an Schärfe etwas nachstünde. Unsere Beobachtungen sprechen durchaus dagegen. Die empfindlichsten Flockungsreaktionen (M.K.R., M.B.R., Kahnsche R.) blieben hinter der Feinheit des Pallidaantigens zurück (Tafel 3). Die Kahnsche Reaktion zeigte bei 69.6% der mit beiden

Tafel 3.

P. R. und Flockungsreaktionen bei sicheren Luesseren.

P. R. und Kahnsche R.		P. R. und M. K. R.	
P. R. + K. R. +	665 = 66,3 %	P. R. + M. K. R. +	898 = 73,6 %
P. R. − K. R. −	136 = 13,7 %	P. R. − M. K. R. −	168 = 13,8 %
P. R. + K. R. −	154 = 15,7 %	P. R. + M. K. R. −	112 = 9 %
P. R. − K. R. +	33 = 3,3 %	P. R. − M. K. R. +	44 = 3,6 %
Gesamtzahl:	988		1222
P. R. und M. B. R. II		P. R. und S. G. R.	
P. R. + M. B. R. +	808 = 68,1 %	P. R. + S. G. R. +	164 = 57,2 %
P. R. − M. B. R. +	185 = 15,6 %	P. R. − S. G. R. −	48 = 16,8 %
P. R. + M. B. R. −	149 = 12,5 %	P. R. + S. G. R. −	74 = 25,7 %
P. R. − M. B. R. +	44 = 3,8 %	P. R. − S. G. R. +	1 = 0,3 %
Gesamtzahl:	1186		287

Methoden geprüften Luesseren positiv an, während die P.R. 82% Ausschläge gab. Die M.B.R. war in 71.9% die M.K.R. in 77.2% der Fälle positiv während gleichzeitig die P.R. in 80.6 bzw. 82.5% der Untersuchungen Komplementbindung erzielte. Die Ergebnisse der M.K.R. kamen somit denen der P.R. am nächsten. Sehr viel weniger scharf zeigte demgegenüber die Sachs-Georgi Reaktion an, die in einer kleineren Versuchsreihe nur 57.7% Ausschläge lieferte bei 82.9% pallidapositiven Seren.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Pallidareaktion die empfindlichste unter den heute üblichen zuverlässigen Methoden des Luesnachweises darstellt.

Das Verhalten der P.R. im Verlaufe der Syphiliserkrankung und unter dem Einflusse der Behandlung weicht entscheidend von dem der W.R. ab. Mit einer Ausnahme wurde bei sämtlichen von uns beobachteten Primäraffekten die P.R. einige Zeit - im Durchschnitt eine Woche — vor der W.R. positiv. Meist ging sie auch den Flockungsreaktionen einige Tage voraus. Sie übertraf dabei auch die M.B.R. II, deren große Reaktionsbreite gerade bei der Lues I von Poehlmann hervorgehoben wird. (Er fand in 20-24% der Primäraffekte alleiniges Anzeigen der M.B.R. II.) Durch die übliche Neosalvarsan-Bismutbehandlung wurde die P.R. gegenüber der W.R. in sämtlichen Stadien langsamer beeinflußt. Während z. B. bei der Lues I/II in der 4. Woche die Ausschläge der W.R. zurückzugehen pflegten, blieb die P.R. noch einige Zeit unverändert stark positiv, um später mehr oder weniger rasch abzufallen. Unmittelbar nach Beendigung der ersten Kur waren bei 65% der Fälle die W.R. negativ, die P.R. schwach positiv (+) und bei 26% W.R. und P.R. negativ. In den folgenden Wochen pflegte die P.R. unter der Nachwirkung der Kur negativ zu werden. Die Flockungsreaktionen verhielten sich hierbei etwa gleichsinnig der P.R. Obwohl in späteren Stadien der Infektion die P.R. die W.R. erheblich überdauert, ist sie doch durchaus therapeutisch zu beeinflussen, so daß ihr Wert im klinischen Gebrauch nicht etwa durch allzu große Konstanz beeinträchtigt wird.

Der Fall, in dem die W.R. vor der P.R. positiv wurde, erscheint recht bemerkenswert und sei darum hier wiedergegeben. Es handelt sich dabei um dieselbe Kranke, welche die beiden auf Tafel I unter Lues I/2 verzeichneten Seren lieferte, die nach der P.R. negativ, nach der W.R. dagegen positiv reagierten.

Fall 1: 23jährige Frau. Ansteckungsverdächtiger Geschlechtsverkehr Mitte Januar. Ende Januar ärztliche Untersuchung: Blutbefund war negativ. Am 15. März bemerkte die Kranke Schwellung der Schamlippen, borkig belegte und nässende Herde in der Umgebung der Vulva.

Befund: Gr. Labien im ganzen geschwollen und gerötet. An den Schamlippen, am Damm und in den Genitocruralfalten zahlreiche flache,

nässende und zum Teil mit schmierigen Krusten belegte Papeln von durchschnittlich Pfenniggröße. Dazwischen einige follikuläre Pusteln. Vagina und Portio ohne besonderen Befund. Axillar-, Inguinal- und Cubitaldrüsen sind vergrößert und mäßig schmerzhaft. Spirochaetae pallidae im Reizserum: +. Serologischer Befund: sämtliche Reaktionen negativ. Nach der zweiten Salvarsaninjektion (0.3) bot die Blutuntersuchung folgendes Bild: W.R. ++++; KahnR. +: M.K.R. ++++; M.B.R. ++; P.R.—. Drei Tage später: WR. +: KahnR. +: M.K.R. +++: M.B.R. ++; P.R. —. In der folgenden Woche — die Neosalvarsan-Bismutkur wurde weiter fortgeführt — wird die W.R. ±. dann negativ. Die Flockungsreaktionen gaben ebenfalls keinen Ausschlag mehr. Die Komplementbindungsmethode mit dem Pallidaantigen ergab nach wie vor völlige Hämolyse.

Dieser Fall ist besonders geeignet. die Annahme zu stützen. daß bei der W.R. und P.R. verschiedene Reagine wirksam sind. deren Bildung recht unterschiedlich angeregt werden kann.

Eine praktisch wichtige Verbesserung der Luesdiagnose durch die P.R. liegt vor allem bei der Lues I vor. Die Möglichkeit. die Serodiagnose der Syphilis mit Hilfe der P.R. — sei es auch nur um acht Tage — früher zu stellen als durch die W.R., bedeutet im Hinblick auf die günstigen Erfolge gerade der frühzeitigen Behandlung einen wesentlichen Gewinn. Bei klinisch manifesten Erscheinungen im zweiten Stadium der Lues ist die W.R. in mehr als 99% der Fälle positiv. bei dermatologischen Erscheinungen zeigt sie auch im dritten Stadium in einem so hohen Hundertsatze positiv an. daß hier eine Verbesserung der Resultate schlechterdings nicht möglich ist. Bei der Lues latens dagegen bewährte sich die P.R. in einer Reihe von Fällen als einzige Möglichkeit. das Bestehen einer syphilitischen Infektion serologisch zu erfassen. W.R. und Flockungsreaktionen waren dabei negativ oder zweifelhaft. Die Richtigkeit der durch die P.R. gestellten Diagnose konnte oft durch das Gelingen der Provokation bei wiederholter W.R. bestätigt werden. Bei der Spätsyphilis sind es besonders die Gefäß- und Herzerkrankungen. bei denen eine Verbesserung der bisher erzielten serologischen Ergebnisse wünschenswert erscheint. (R o m b e r g rechnet in 30% der syphilitischen Aorten- und Gefäßerkrankungen mit negativem Ausfall der W.R.) Da bei den an Gefäß- oder Gehirnerscheinungen erkrankten Luetikern erfahrungsgemäß meist auffallend geringe Sekundärerscheinungen vorausgegangen sind. läßt dazu die Anamnese hier noch häufiger im Stiche als bei anderen Erkrankungsformen der Syphilis.

Es ist anzunehmen. daß manche der unter der Diagnose Lues latens und Metalues in unsere Betrachtung einbezogenen Fälle klinisch erscheinungslose Aortenlues bzw. syphilitische Herzerkrankungen aufwiesen ohne als solche erfaßt worden zu sein. Fälle mit manifester Herz- und Aortenlues liegen in unserem Material bisher nur in geringer Anzahl

vor, so daß man noch nichts Gültiges über die Bewährung der P.R. gerade bei dieser Erkrankungsform sagen kann. Einige recht eindrucksvolle Befunde sollen jedoch näher erörtert werden:

Fall 2:*) 55jähriger Patient. Vor 17 Jahren Luesinfektion, machte damals eine antisyphilitische Kur durch; eine zweite folgte vor 15 Jahren. Seitdem ist der Kranke erscheinungslos gewesen. Vor 2½ Monaten traten plötzlich stenokardische Anfälle auf, die sich mehrfach wiederholten.

Befund: Neurologisch: geringe Pupillendifferenz, jedoch gutes Ansprechen auf L. und C. P.S.R. und A.S.R. links schwächer als rechts. Am Herzen: unreiner Ton an der Herzspitze, betonter zweiter A.T., Herzgrenzen nicht verbreitert. E.K.G. ohne krankhaften Befund. Röntgenologisch zeigt sich geringe Verbreiterung des Aortenschattens. Serologischer Befund: W.R. —. S.G.R. —. KahnR. —. M.K.R. zweifelhaft, M.B.R. —. P.R. stark pos. (+++). Die antiluetische Kur ist soeben erst eingeleitet, so daß über deren Erfolg noch nicht berichtet werden kann.

Fall 3: 60jähriger Mann. Vor fünf Jahren syphilitische Infektion, kurz nacheinander 4 Spritzkuren. Kommt wegen unklarer Beschwerden im r. Unterbauch zur Untersuchung.

Befund: Neurologisch alles regelrecht. Herz: systolisches Geräusch an der Herzspitze. Röntgenologisch deutliche Verbreiterung des Gefäßbandes. Die wiederholte Blutuntersuchung ergab: W.R. —. M.B.R. ±. M.K.R. +, KahnR. ++, P.R. ++++.

Fall 4: 44jährige Frau, die angeblich keine luetische Ansteckung durchgemacht hat, leidet seit 4 Jahren an Atemnot, Herzschmerzen, Herzklopfen, Beklemmungs- und Angstgefühl. Steht seit 2 Jahren mit Unterbrechungen in Behandlung.

Befund: Pupillen regelrecht. Reflexe nur angedeutet. Herzspitzenstoß 5. Interkostalraum, nicht hebend. Normale Herzform. Gefäßband verbreitert, systolisches Geräusch an der Herzspitze, 2. P.T. lauter als der 2. A.T. Röntgenologisch: breites Gefäßband mit vorspringendem Aszendensabschnitt. Serologisch: W.R. negativ. S.G.R. schwach positiv. M.K.R. positiv. P.R. stark positiv (++++).

Aus mancherlei Gründen gewinnt eine Verbesserung der serologischen Diagnostik bei syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems hohe praktische Bedeutung. Es werden hier nämlich mehr als bei luetischen Erkrankungen der übrigen Organe Symptomenkomplexe erzeugt.

---

*) Dieser Fall wurde ebenso wie die unter 7, 9 und 10 angeführten in der Medizinischen Klinik beobachtet. Ich möchte an dieser Stelle der Medizinischen Klinik (Prof. Brugsch) sowie der Nervenklinik (Prof. Hauptmann) danken für das Entgegenkommen bei der Durchführung der Untersuchungen und die Bereitstellung des klinischen Materials.

die anderen Erkrankungen ähneln oder gleichen. Die Diagnosestellung ex juvantibus ist nur in seltneren Fällen möglich, schließlich versagen die auf Eiweißfällung beruhenden Liquoruntersuchungen und die Kolloidverfahren gerade in den diagnostisch schwierigen Fällen. Da nun, ausgenommen bei der Paralyse, auch die Wassermannsche Methode nur unbefriedigende Ergebnisse bringt, ist es besonders zu begrüßen, daß die P.R. die bisherigen Resultate zu verbessern scheint.

Bei Blutuntersuchungen an neun Tabikern waren:

3mal W.R. stark positiv	und P.R. stark positiv
1mal W.R. deutlich positiv	und P.R. stark positiv
4mal W.R. zweifelhaft (±)	und P.R. deutlich od. stark positiv
1mal WR. negativ	und P.R. deutlich positiv.

Sechs an Tabeskranken angestellte Liquoruntersuchungen brachten die Überlegenheit der P.R. noch deutlicher zum Ausdruck. In drei Fällen war die W.R. negativ, die P.R dagegen positiv, die drei anderen Liquores reagierten nach beiden Methoden positiv, nach der P.R. jedoch stärker als nach der W.R. Einer der Fälle, bei dem die Diagnose wesentlich durch den Ausfall der P.R. gestützt wurde, sei hier wiedergegeben:

Fall 5: 50jähriger Mann. Venerische Ansteckung wird abgelehnt. Litt 1917 an Kopfschmerzen, Schwindelerscheinungen und Zittern. Serologischer Befund damals negativ. Diagnose: Hysterie. Bot in der Zwischenzeit psychotische Bilder, wurde mehrfach untersucht und als „reaktive Neurose von hysterischem Gepräge" angesprochen. Kein Fortschritt der psychischen Erscheinungen. Wird im Dezember 1934 wegen Verdachts auf Tabes zur Untersuchung geschickt.

Befund: Innere Organe ohne krankhaften Befund. Pupillen verzogen, untermittelweit, lichtstarr. Arm- und Beinreflexe links sehr schwer auszulösen, rechts fehlend. Herabsetzung des Muskeltonus. Herabsetzung des Gefühlsvermögens an beiden Beinen bis zur Oberschenkelmitte. Beim Kniehackenversuch deutliche Unsicherheit. Liquor: Nonne: leichte Trübung; Pandy: +; Normomastixreaktion neg., 6/3 Zellen. Im Blute sämtliche Luesreaktionen negativ, nach 0.3 Neosalvarsan dasselbe. Liquor: unverd. W.R. neg.; M.K.R. neg.; KahnR. neg.; M.B.R. + + : $^1/_8$ verdünnt P.R + + (die Liquormenge reichte zur Untersuchung $^1/_1$ nicht aus). Psych. Befund: Neigung zu Stimmungswechsel, ungewöhnliche Gesprächigkeit, herabgesetztes Urteilsvermögen, Gedächtnisschwäche.

Epikrise: Der Kranke bietet neurologisch einwandfrei das Bild einer Tabes. Außerdem psychische Veränderungen (Tabespsychose?). Serologisch: Untersuchung und Liquorbefund können die Diagnose in keiner Weise bestätigen. Nur M.B.R. und P.R. geben im Liquor einen deutlichen Ausschlag und vervollständigen somit das Symptomenbild.

Die Untersuchungsergebnisse bei 7 Fällen von Lues cerebrospinalis fielen folgendermaßen aus:

	W. R.	P. R.	M. K. R.	M. B. R.	Kahn-R.
1. Blut	−	−	−	+	−
2. „					
3. „	−		−	−	−
4. „	−	+	−	−	−
5. „	±	+ + + +	+	+	−
6. Liquor	−	+	−	+	−
7. Blut	+ + + +	+ + + +		+ +	
Liquor	+	+ +			

Die Aufstellung zeigt, wie viel feiner das Pallidaantigen im Vergleich zu den Herzextrakten auch bei diesem klinisch so verschiedenartigen und serologisch oft schwer zu klärenden Krankheitsbild anspricht. Der unter 3. verzeichnete Fall, bei dem der Ausfall der P.R. als einziges Untersuchungsergebnis einen Hinweis auf die Ursache des vorliegenden Krankheitsprozesses bot, sei hier wiedergegeben. Für den spezifischen Charakter der Erkrankung spricht außer dem serologischen Ergebnis der Erfolg der eingeleiteten antiluetischen Behandlung.

Fall 6: 50jährige Frau. Syphilitische Ansteckung wird abgelehnt. Seit einigen Jahren besteht Schweregefühl im linken Bein. Gleichmäßig fortschreitende Verschlechterung des Zustandes. Seit einigen Monaten Beschwerden beim Stuhlgang. Wasserlassen o. B. Verminderung der Empfindung im linken Bein.

Befund: Pupillen rechts - links, mittelweit, reagieren auf Lichteinfall und Naheinstellung. Bauchdeckenreflexe nur in den oberen Quadranten angedeutet. Tonussteigerung an den unteren Gliedmaßen. P.S.R. und A.S.R. auf beiden Seiten lebhaft. Rechts Babinski und angedeuteter Rossolimo. Links keine Pyramidenzeichen. Paretischer Gang. Links Steppergang. Sensibilität regelrecht. Jodipinfüllung des Rückenmarkkanals ergab kein Passagehindernis. Augenhintergrund o. B. Normomastixreaktion: leichte organische Zacke. Nonne: Spur opal: Pandy +; 3/3 Zellen. Leicht xanthochromer Liquor. Bei der Komplementbindungsuntersuchung im Liquor ergab sich Eigenhemmung.

Blutbefund: W.R. —; M.K.R. —; M.B.R. —; KahnR. —; P.R. ++. Es wird eine Infusionsbehandlung mit Preglscher Jodlösung

eingeleitet, woraufhin schon nach wenigen Wochen wesentlicher Rückgang der Erscheinungen eintrat.

Marquardt (19) hat in seiner Arbeit bereits auf die günstigen Ergebnisse der P.R. bei der Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit hingewiesen. Wir verfügen bisher über 53 Liquoruntersuchungen. Von den nichtsyphilitischen Fällen reagierte nur ein Kranker, bei dem Verdacht auf einen Hirntumor bestand, bei der Verwendung des Pallidaantigens mit leichter Hämolysehemmung. Die übrigen Luesreaktionen im Liquor waren bei diesem Falle negativ. Die Blutuntersuchungen gaben sämtlich, auch nach Provokation mit Neosalvarsan, keinen Ausschlag.

Von 21 syphilitischen Liquores reagierten (bei Anwendung der Hauptmannschen Auswertung) 16 gleichmäßig nach der W.R. und P.R. positiv oder negativ. In fünf Fällen war die W.R. negativ, die P.R. dagegen positiv. In keinem der untersuchten Fälle fiel die P.R. schwächer aus als die W.R. Die Titerbestimmungen ergaben vielmehr, daß auch die stark positiven Liquores (meist Paralytiker) nicht nur in der bei Verwendung von Herzextrakten bereits völlige Lösung aufweisenden Verdünnung, sondern noch in zwei- bis achtmal niedrigerer Konzentration Hemmung der Hämolyse zeigten. Bei behandelten Paralytikern erwies sich die P.R. auch im Liquor schwerer beeinflußbar als die W.R.

Mit der Steigerung der Empfindlichkeit einer serologischen Untersuchungsmethode wächst erfahrungsgemäß die Neigung, unspezifisch zu reagieren. Es gilt ganz allgemein, die Faktoren Empfindlichkeit und Spezifität zu einer für die praktische Verwendung optimalen Relation zu bringen. Bei der großen Schärfe der P.R. war von vornherein eine erhebliche Steigerung der unspezifischen Quote zu erwarten.

Tafel 4 gibt einen Überblick über die serologischen Untersuchungen an Kranken, bei denen anamnestisch und klinisch das Bestehen einer syphilitischen Ansteckung mit einiger Sicherheit auszuschließen war. Selbstverständlich kann hier oder dort doch eine Lues latens vorgelegen haben. Die im Verhältnis zur Gesamtzahl, namentlich der internen Erkrankungen, große Menge unspezifischer Flockungsreaktionen erklärt sich daraus, daß die Seren eine Auswahl von Blutproben darstellen, die an anderen Untersuchungsanstalten zweifelhaft oder positiv befunden wurden. Es handelt sich also um eine Sammlung mehr oder weniger labiler Seren, die einen besonders geeigneten Prüfstein für die Spezifität der einzelnen Methoden darstellen. Zur Aufstellung „Tafel 4" ist zu sagen, daß unter „Fl. R. —" negativer Ausfall aller Flockungsreaktionen verstanden werden soll, unter „Fl. R. +" positives Anzeigen einer oder mehrerer Flockungsreaktionen. Es sind im Durchschnitt 3 Fl. R. ausgeführt worden.

Tafel 4.

W. R., P. R. und Flockungsreaktionen bei nichtluetischen Erkrankungen.

	W.R.− P.R. − Fl.R.−	W.R.+ P.R. + Fl.R.−	W.R.+ P.R. − Fl.R.−	W.R.− P.R. + Fl.R.−	W.R.− P.R. − Fl.R.+	W.R + P.R. + Fl.R +	W.R.+ P.R. − Fl.R.+	W.R.− P.R. + Fl.R.+
Gonorrhoe	363	—	—	2	16	—	—	—
Epididymitis	35	—	—	—	2	—	—	1
Ekzem	266	—	—		6	—	—	1
Parasit. Hauterkrankungen	114	—	—	—	1	—	—	1
Ulcus cruris	23	—	—	—	3	—	—	—
Verschiedene Hauterkrankungen	388	—	—	—	5	—	—	—
Grippe und Grippepneumonie	6	—	—	—	6	—	1	2
Pneumonie	1	—	—	—	1	—	—	2
Verschiedene innere Erkrankungen	53	—	—	1	20	—	—	—
Verschied. Nervenerkrank. und Psych.	67	—	—	1	3	—	—	1
Versch. chirurgische Erkrankungen	95	—	—	—		—	—	—
Tuberkulose	42	—	—	—	1	—	—	—
Tumoren meist Carcinome	25	—	—	—	1	1	—	1
Verschied. Augenerkrankungen	44	—	—	—	—	—	—	—
Nihil	65	—	—	—	—	—	—	—
Multiple Sklerose	2	—	—	—	1	—	—	—
Meningitis	5	—	—	1	2	—	—	—
Ulcus molle	6	—	1	1	1	—	—	
Scharlach	3	—	—	—	2	1	—	—
Stomatitis ulcerosa	5	—	—	—	—	—	—	—
Angina Plaut-Vincent	4	—	—	—	2	1	—	—
Gesamtzahl	1612	0	1	6	73	3	1	9

Nach der W.R. reagierten 5 Fälle positiv. Die P.R. schlug 18mal, die Flockungsreaktionen fielen 86mal positiv aus. Selbst wenn wir berücksichtigen, daß die Flockungsreaktionen dabei nur in einem Teile der

Fälle sämtlich positiv anzeigten, meist nur zwei oder eine von ihnen positiv waren, so zeigt sich doch eindeutig, daß die P.R. an Spezifität zwar hinter der W.R. zurücksteht, ihr aber weit näher kommt als die Flockungsreaktionen. Unter den Flockungsreaktionen wies die geringste unspezifische Quote die S.G.R. auf, die größten, einander fast gleichen Werte die M.K.R. und M.B.R. II. Zwischen ihnen stand die Kahnsche Reaktion.

Bei den meisten positiven Ausfällen der Flockungs- wie der Komplementbindungsreaktionen handelte es sich um unvollständige Ausschläge, die bei unsicheren klinischen Zeichen ja stets mit Vorsicht aufzunehmen und zu verwerten sind. Die wichtigsten kompletten Reaktionsausfälle sollen einzeln besprochen werden.

Es scheint zweckmäßig zu sein, soweit dies praktisch möglich ist, eine Trennung vorzunehmen zwischen „uncharakteristischen" und „unspezifischen" Reaktionen (Witebsky und Krah [25]). Als „uncharakteristisch" wird das Reagieren von Spirochätenantikörpern (P.R.) bzw. Lipoidantikörpern (W.R. und Flockungsreaktionen) bei nicht luetischen Erkrankungen angesprochen. Den „unspezifischen" Reaktionen im engeren Sinne hingegen liegt keine Antigen-Antikörperbindung zugrunde; sie sind lediglich Ausdruck erhöhter Serolabilität. Diese erhöhte Ansprechbarkeit des Serums hat ihre Ursache in einer Vermehrung des leicht ausfällbaren Globulinanteils, der durch die schwach eiweißfällende Wirkung der Extrakte zum Niederschlag kommt. Man kann annehmen, daß ein wesentlicher Anteil dieser Reaktion gar nicht den Lipoid- bzw. Spirochätenbestandteilen, sondern dem Alkohol- bzw. Karbolgehalt der Extrakte zukommt. Der leicht sichtbar zu machende Ausdruck einer solchen gesteigerten Serolabilität ist die Beschleunigung der Blutkörperchensenkung.

Als zum mindesten vorwiegend „uncharakteristische" Reaktionsausfälle haben wir die Ergebnisse bei einigen Kranken mit Angina ulceromembranacea (Plaut — Vincent) sowie bei einem Falle mit phagedänischen Ulcera aufzufassen. Diese Angina stellte uns den einzigen Fall unter den nichtsyphilitischen Erkrankungen, bei dem wir einen „stark positiven" Ausfall der P.R. erhielten. Es handelt sich um folgende Krankengeschichte:

Fall 7: 30jähriger Mann, in dessen Vorgeschichte sich kein Anhalt für das Bestehen einer syphilitischen Infektion findet. Er erkrankte vor drei Tagen mit Fieber zwischen 39 und 40 Grad, klagt über Halsschmerzen und Schluckbeschwerden.

Befund: diphtherische, weißglänzende Beläge an der linken Gaumenmandel. Bei ihrer Ablösung werden geschwürige Defekte sichtbar. Im Abstrich finden sich fusiforme Stäbchen und Spirillen.

Behandlung: Örtlich Salvarsanglycerin, zwei Injektionen Neosalvarsan.

Serologischer Befund am dritten Tage nach Beginn der Erkrankung. W.R.: +; M.B.R. II: +; M.K.R.: +; S.G.R.: —; P.R.: ++++. Nach 14 Tagen: W.R.: —; M.B.R. II: —; M.K.R.: —; KahnR.: + r; P.R.: —. Acht Tage darauf ist auch die Kahn.-R. negativ.

In einem anderen Falle von Angina ulceromembranacea waren W.R., M.K.R., S.R.G., KahnR. und P.R. negativ, während die M.B.R. II deutlich positiv anzeigte.

Der Fall mit phagedänischen Ulcera am Penis bot kurz folgendes Bild:

Fall 8: 57jähriger Patient. Die Ansteckung erfolgte vor sieben bis acht Wochen. Seit 6 Wochen bestehen am Penis drei Geschwüre von fressendem Charakter. Verhärtungen sind nicht vorhanden, ebenso lassen sich keine Spirochaetae pallidae nachweisen. Eine entzündliche Phimose ist im Abklingen begriffen, geringe Schwellung der Leistenlymphknoten. Zur Provokation wird einige Tage vor der Blutuntersuchung 0.45 Neosalvarsan gespritzt. Die Untersuchung ergibt: W.R.: —; P.R.: +; M.K.R.: —; M.B.R. II —; KahnR.: —. Fünf Wochen später: W.R.: —; P.R.: +; M.K.R.: —; M.B.R. II: —; KahnR.: —. Nach weiteren vier Wochen fallen, ohne daß spezifisch behandelt wäre, alle Untersuchungen negativ aus.

Beim Krankheitsprozeß der Angina Plaut-Vincent wie beim Ulcus phagedaenicum sind Spirochäten maßgeblich beteiligt. Man kann annehmen, daß in beiden Fällen der durch Behandlung mit Neosalvarsan bedingte stärkere Spirochätenzerfall die Bildung von Antikörpern besonders stark anregte, ohne daß es zu erheblicher Bildung von Wassermannreaginen gekommen wäre.

Wir beobachteten 16mal, daß die Komplementbindungsmethode mit dem Pallidaantigen eine, wohl in erster Linie auf erhöhter Serolabilität beruhende, Reaktion ergab.

In der Mehrzahl der Fälle schlugen gleichzeitig eine oder mehrere Flockungsreaktionen bzw. die W.R. positiv aus. Sämtliche Ergebnisse der P.R. waren nur schwach positiv zu nennen (+ oder + r). Es handelte sich dabei um Blutproben von folgenden Erkrankungen: abscedierende Pneumonie, Grippe bzw. Grippepneumonie, Carcinom, Meningitis, Arthritis urica (während eines Anfalls), Gonorrhoe, Epididymitis, Ekzem, Emphysem, Paraphrenie. Bei zehn von diesen Kranken bestand eine Beschleunigung der Blutkörperchensenkung, zum Teil ergaben sich sogar extrem hohe Senkungswerte. Der Krankheitsfall, bei dem während eines Gichtanfalls positiver Ausschlag erfolgte, sei hier zitiert:

Fall 9: 58jähriger Mann, starker Biertrinker, der angibt, früher Gonorrhoe, dagegen keine Lues, vor 12 Jahren Herzbeutelentzün-

dung, vor 5 Jahren Meningitis mit rückbleibender Schwerhörigkeit durchgemacht zu haben. Leidet seit einer Woche an dyspeptischen Erscheinungen, Muskelschmerzen und anfallsweise auftretenden Schmerzen im linken Fuß.

Befund: Rötung und Schwellung der linken großen Zehe, starke Füllung der oberflächlichen Venen. Temperatur 38.4 Grad. Blutkörperchensenkung: 95 mm. Harnsäurespiegel im Blut 7.9 mg/%. Die während des Anfalls entnommene Blutprobe ergab neg. Ausfall der W.R., S.G.R., M.B.R. II, die M.K.R. war zweifelhaft, die P.R. schwach positiv (+). Vier Tage darauf waren sämtliche Reaktionen negativ.

Ebenso soll ein Fall von septischem Scharlach, der durch doppelseitige Otitis und Halslymphdrüsenabszesse kompliziert war, näher erörtert werden:

Fall 10: 26jährige Frau. In der Vorgeschichte kein Anhalt für Lues. Erkrankt am 11. 2. mit Hals- und Kopfschmerzen. Am 14. 2. trat akute Verschlimmerung des Allgemeinzustandes ein. Benommenheit. Auftreten eines kleinfleckigen Ausschlages am ganzen Körper.

Befund: Kleinfleckiges makulo-papulöses Exanthem am ganzen Körper. Druckempfindlichkeit hinter beiden Ohren. Schwellung und Rötung des gesamten Rachens, schleimigeitriger Belag auf den Tonsillen. Blutsenkung 115/132 mm. In den folgenden Tagen kommt es zur Ausbildung einer doppelseitigen Otitis media und Abscedierung der Halslymphknoten. Es werden sogleich hohe Dosen Scharlachserum gespritzt (80 ccm). Die 5 Tage darauf entnommene Blutprobe ergab: W.R.: ++; M.K.R.: —; M.B.R.: II: +; S.G.R.: —: P.R.: ++. Vier Wochen später waren W.R., M.K.R., KahnR. und P.R. negativ, M.B.R. II: ++.

Es handelt sich hier um eine unspezifische Reaktion, wie sie bekanntlich beim Scharlach gelegentlich vorkommt. In diesem Falle wäre, entsprechend den Erfahrungen bei serumbehandelten Diphtheriekindern, jedoch daran zu denken, daß die Injektion so großer Mengen artfremden Serums für die erhöhte Reaktionsbereitschaft verantwortlich zu machen ist.

Daß sich das Pallidaantigen gelegentlich als spezifischer erweist als die Herzextrakte, beweist der in unserer Klinik beobachtete und bereits von Grüneberg mitgeteilte

Fall 10: „21jähriger Mann, der zur Entfernung ausgedehnter spitzer Kondylome kurz nach Überstehen einer fieberhaften Bronchitis in die Klinik eingewiesen wurde. Nach der Aufnahme erneut Temperaturanstieg. Lungenbefund: bronchitische Geräusche. W.R. und M.K.R. stark positiv, S.G.R. deutlich positiv, M.B.R. zweifelhaft. Mehrfach wiederholte Untersuchungen ergaben mit geringen quantitativen Differenzen dasselbe Resultat und fielen drei bis vier Wochen nach Ab-

klingen des Fiebers wieder sämtlich negativ aus. Die P.R., die nur zu Beginn des Fiebers einmal ein schwach positives Ergebnis hatte, blieb während der 2½ Wochen dauernden Erkrankung negativ. Weder Anamnese noch Befund ergaben Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Lues. Bei einer späteren Nachuntersuchung waren sämtliche Reaktionen negativ."

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß die unspezifischen Reaktionsausfälle der P.R. sich auf Krankheitsbilder erstreckten, die durch ihr gesamtes klinisches Erscheinungsbild, den akuten Verlauf, die meist erhöhten Blutsenkungswerte und die Unbeständigkeit der Reaktionsausfälle bei Wiederholung der Untersuchungen einen diagnostischen Irrtum von vornherein ausschlossen. Die P.R. zeigte trotz größter Schärfe eine erheblich geringere Zahl unspezifischer Resultate als die Flockungsreaktionen. Insbesondere kamen zum Beispiel bei Haut- und Augenerkrankungen, sowie bei den nichtseptischen chirurgischen Erkrankungen unspezifische Reaktionsausfälle so gut wie gar nicht vor.

Für die Klärung der Frage, wie weit ein verschiedenartiger Ausfall der einzelnen Reaktionen bei Luesfällen klinisch zu verwerten ist, reichen unsere bisherigen Beobachtungen nicht aus. Von der wohlbegründeten Annahme einer grundsätzlichen Verschiedenheit der W.R. und P.R. ausgehend, sowie im Hinblick auf das unterschiedliche Verhalten beider Reaktionen in den einzelnen Luesstadien ist durchaus zu erwarten, daß sich gewisse Gesetzmäßigkeiten ergeben werden. Wir denken besonders daran, daß die Auswertung der einzelnen Reaktionsergebnisse eine bessere Krankheitsvoraussage, namentlich hinsichtlich des Behandlungserfolges, gestatten wird.

Die letzte Reichsvorschrift für die Wassermannsche Reaktion bestimmt, daß mindestens zwei verschiedene Extrakte bei der Komplementbindungsreaktion zu verwenden seien. Die in der früheren Fassung der Vorschrift empfohlene Benutzung eines kongenitalluetischen Organextraktes ist jetzt fortgefallen. Dies geschah einmal, weil sich beim Seltenerwerden der angeborenen Syphilis Schwierigkeiten in der Extraktbeschaffung einstellten, andererseits weil die Verwendung syphilitischer Leberauszüge zum mindesten keine Verbesserung gegenüber den Cholesterin-Herzextrakten brachte. Das früher betonte spezifische Moment gewinnt aber nach den günstigen Erfahrungen mit dem Gaehtgensschen Antigen erneut Bedeutung. Es wäre jedenfalls angebracht, an Stelle eines Organextraktes oder als drittes Antigen die Spirochätenaufschwemmung nach Gaehtgens zur Serodiagnose der Syphilis heranzuziehen. Es würde dadurch eine weitgehende Verschärfung des Luesnachweises mit Hilfe einer auf spezifischer Grundlage beruhenden Reaktion erreicht werden.

Zusammenfassung.

1. Es wurde über frühere Versuche, Pallidaantigene bei der Komplementbindungsmethode zu verwenden, sowie über die Gaehtgensschen Untersuchungen mit seiner Spirochätenaufschwemmung in karbolisierter Kochsalzlösung und die damit bisher vorliegenden Erfahrungen berichtet.

2. Mitteilung der bei der Untersuchung von 3720 Seren gesammelten Erfahrungen mit dem Pallidaantigen:

   Nach der P.R. reagierten insgesamt 26,3% mehr Luesfälle positiv, als nach der W.R. Diese Überlegenheit ist am stärksten bei der Lues latens, am geringsten bei der Lues congenita. Die quantitativen Reaktionsunterschiede der nach beiden Methoden anzeigenden Fälle verhalten sich entsprechend.

   Die P.R. übertrifft an Schärfe die feinsten Flockungsreaktionen. Sie stellt somit die empfindlichste unter den heute vorhandenen Methoden zum Nachweis der Syphilis dar.

   Beim Primäraffekt wird die P.R. etwa acht Tage vor der W.R. positiv. In allen Stadien widersteht sie dem Einflusse der spezifischen Behandlung hartnäckiger als die W.R., ist jedoch therapeutisch durchaus zu beeinflussen.

   Die P.R. bewährte sich besonders auch dort, wo eine Verbesserung der von der W.R. gegebenen Resultate erwünscht ist: Lues des Herzens und der Aorta, syphilitische Erkrankungen des Zentralnervensystems. Dasselbe gilt von den Liquoruntersuchungen.
   Die Zahl der unspezifischen Ergebnisse der P.R. ist größer als die der W.R., jedoch wesentlich geringer als die der Flockungsreaktionen. (Die W.R. war 5mal, die P.R. 18mal positiv, während eine oder mehrere Flockungsreaktionen in 86 Fällen positiv anzeigten.)

3. Die günstigen Erfahrungen mit dem Pallidaantigen lassen es gerechtfertigt erscheinen, für die Verwendung dieses Extraktes bei der Serodiagnose der Lues einzutreten.

Schrifttum.

1. Mühlens: Klin. Jahrbuch 23, S. 339 (1910).
2. Hoffmann: Z. für Hyg. 68, S. 27 (1911).
3. Nakano: Arch. für Dermat. 116, S. 265 (1913).
4. Kolmer, Williams u. Laubaugh: Journ. of med. Res. 28, S. 345.
5. A. I. Hinklemann: Americ. Journ. of Syph. 9, S. 181 (1925), 10, S. 338 (1926).
6. Klopstock: Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 226.
7. Hecht: Ztschr. für Immun. 54, S. 365 (1927/28).
8. Kroó u. Schulze: Klin. Wochenschr. 1928, S. 246.
9. Gaehtgens: Med. Klinik 1929, S. 390; Gaehtgens u. Otto, S. 873.
10. — Ztschr. für Immun. 63, S. 398 (1929).
11. — Ztbl. für Bakt. Orig. Bd. 118, S. 26 (1930).
12. — Ztschr. für Immun. 73, S. 527 (1932).
13. Dreyfuss: Ztschr. für Immun. 68, S. 193 (1930).
14. Signorelli: Ztschr. für Immun. 19, S. 293 (1913).
15. Sachs u. Solazzo: Ztbl. für Bakt. 112, S. 325 (1929).
16. Solazzo: Ztschr. für Immun. 66, S. 424 (1930).
17. Sachs, H., Klopstock, A. u. Takenomata: Klinische Wochenschrift 1924, S. 21.
18. Nagell: Dermat. Wochenschr. 90, S. 795 (1930).
19. Marquardt: Dermat. Wochenschr. 90, S. 1591 (1930).
20. Schlesmann: Dermat. Wochenschr. 64, S. 311 (1932).
21. Heinemann: Dermat. Wochenschr. 94, S. 680 (1932).
22. Vohwinkel: Med. Klinik 1933, S. 428.
23. Grüneberg: Dermat. Wochenschr. 98, S. 1330 (1934).
24. Hoeltzer u. Ssuschkowa: Ztschr. für Immun. 70, S. 76 (1931).
25. Witebsky u. Krah: Ztschr. für Immun. 66, S. 59 (1930).

Lebenslauf

Am 2. Mai 1909 wurde ich in Belgern an der Elbe als jüngster Sohn des praktischen Arztes Dr. Johannes Krauß geboren. Ich besuchte die Gymnasien in Kiel und Torgau. Zu Ostern 1929 legte ich die Reifeprüfung ab. Die ersten fünf Semester meines Studiums verbrachte ich in Halle. Nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im Herbst 1931 studierte ich nacheinander in Leipzig, Königsberg, Innsbruck, zuletzt wieder in Halle. Am 27. November 1934 bestand ich hier die ärztliche Prüfung. Seitdem bin ich als Medizinalpraktikant an der hallischen Universitäts-Hautklinik tätig.

Zum Schlusse danke ich Herrn Professor Dr. Grouven, an dessen Klinik ich die Arbeit durchführen durfte, und Herrn Dozent Dr. habil. Grüneberg für die Stellung des Themas, für seine Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen und die Durchsicht der Arbeit.